

## **СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В СУИЦИДОЛОГИИ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ РИСКА СУИЦИДА**

*В.А. Розанов, А.О. Кибитов, Р.Р. Гайнетдинов, А.В. Меринов, П.Б. Зотов*

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия  
ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»  
Минздрава России, г. Москва, Россия

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева»  
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»  
Минздрава России, г. Рязань, Россия

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия

---

### Контактная информация:

Розанов Всеволод Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор (SPIN-код: 1978-9868; Researcher ID: M-2288-2017; ORCID iD: 0000-0002-9641-7120). Место работы и должность: профессор факультета психологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Адрес: Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, набережная Макарова, д. 6. Электронный адрес: v.rozanov@spbu.ru

Кибитов Александр Олегович – доктор медицинских наук (SPIN-код: 3718-6729; Researcher ID: R-5872-2016; ORCID iD: 0000-0002-8771-625X). Место работы и должность: 1) заведующий лабораторией молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. Адрес: Россия, г. Москва, Кропоткинский пер., 23; 2) ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава России. Адрес: Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3. Электронный адрес: druggen@mail.ru

Гайнетдинов Рауль Радикович – кандидат медицинских наук (SPIN-код: 6024-7854; Researcher ID: G-5875-2011; ORCID iD: 0000-0003-2951-6038). Место работы и должность: директор института трансляционной биомедицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Адрес: Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9. Электронный адрес: r.gainetdinov@spbu.ru

Меринов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, доцент (SPIN-код: 7508-2691; Researcher ID: M-3863-2016; ORCID iD: 0000-0002-1188-2542). Место работы и должность: профессор кафедры психиатрии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: Россия, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. Электронный адрес: merinovalex@gmail.com

Зотов Павел Борисович – доктор медицинских наук, профессор (SPIN-код: 5702-4899; Researcher ID: U-2807-2017; ORCID iD: 0000-0002-1826-486X). Место работы и должность: заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54; специалист центра суицидальной превенции ГБУЗ ТО «Областная клиническая психиатрическая больница». Адрес: Тюменская область, Тюменский район, р.п. Винзили, ул. Сосновая, д. 19. Телефон: (3452) 270-510, электронный адрес (корпоративный): note72@yandex.ru

Обзор посвящен современному состоянию проблемы изучения генетических факторов суицидального поведения. Обсуждаются ключевые факты и закономерности, выявленные в ходе изучения наследуемости суицидального поведения с применением различных подходов, в частности, классической поведенческой генетики, стратегии генов-кандидатов и стратегии полногеномного сканирования, которая в последние годы приобретает все большее значение. Отдельно обсуждаются такие вопросы, как поиск доказательств изменений активности генов на уровне транскрипции, выявления эпигенетических феноменов и накопления белковых продуктов в аутопсийном материале, а также поиск информативных биомаркеров в крови. В генетике суицидального поведения прослеживается та же тенденция, которая в последнее время выявлена в отношении ряда психических расстройств – «исчезновение наследуемости» при переходе от классических психогенетических моделей (близнецовые исследования) к оценкам наследуемости на основе выявляемых мононуклеотидных маркеров, а также высокая степень взаимного перекрытия между маркерами расстройств (особенно депрессии и биполярного расстройства) и суицидального поведения. Обсуждение возможностей получения прогностических маркеров основывается на моделях стресс-уязвимости, которые в последние годы являются доминирующими в суицидологии. Одновременно необходим учет взаимодействия генов и среды и формирования «инкубированной травмы», а также оценка состояния когнитивных процессов. В связи с этим наиболее перспективны комплексные исследования в суицидологии, сочетающие высокотехнологичные приемы современной молекулярной генетики и психологические, психосоциальные (стресс и его субъективное восприятие), клинико-психиатрические и когнитивные характеристики суицидальной личности на разных стадиях суицидального процесса – от мыслей антивиталяного характера до суицидальных попыток и завершённого суицида. Отдельно

обсуждается ценность эпигенетических находок в аутопсийном материале и маркеров транскрипции в цельной крови. Проведение комплексного генетического исследования в России, согласно предложенной в обзоре стратегии, позволит уточнить ценность многих уже известных маркеров и оценить их предиктивную силу для конкретных популяций, а также выработать собственное видение возможности предсказания и превенции суицидов, особенно среди молодежи. Хорошие перспективы для сопоставительного анализа данных открываются благодаря активности международных консорциумов по психиатрической генетике и появлению такого объединяющего фактора, как аналогичный Российский консорциум, в рамках которого авторы призывают больше внимания уделять суицидальным фенотипам. Все это отражает возросшие возможности оценки риска, предикции и превенции суицидов.

*Ключевые слова:* самоубийство, суицидальное поведение, генетические факторы, поведенческая генетика, взаимодействие генов и среды, молекулярно-генетические маркеры, гены-кандидаты, эпигенетические феномены, продукты генной активности, головной мозг, биомаркеры крови

За последние 15-20 лет в области психиатрической генетики наблюдается резкий количественный скачок в накоплении новых знаний и качественный сдвиг в плане понимания природы психических расстройств. Это связано, прежде всего, с технологическим прогрессом в области выявления индивидуальных генетических полиморфизмов, удешевлением процедуры так называемого полногеномного сканирования на основе широкоплотной чип - гибридизации (около миллиона маркеров менее чем 100 долларов США за образец) и появлением множества полногеномных ассоциативных исследований (genome-wide association studies, GWAS), направленных на выявление однонуклеотидных генетических полиморфизмов, ассоциированных с психиатрическими фенотипами. Эти исследования, с одной стороны, ясно дали понять, что психические расстройства имеют полигенную природу и зависят от сотен (а возможно, и тысяч) индивидуальных генетических вариантов. Последнее было далеко не очевидно, поскольку ещё совсем недавно высказывались предположения, что шизофрения, например, предопределяется 2-9 или даже одним мутантным геном [1, 2]. С другой стороны, новейшие работы выявили, что одни и те же генетические факторы ассоциированы с целым рядом заболеваний, которые современная психиатрия рассматривает как отдельные нозологии. В частности, оказалось, что взаимное перекрытие по генетическим маркерам между шизофренией и биполярным аффективным расстройством (БАР) составляет около 15%, между БАР и депрессией – 10%, между шизофренией и депрессией – 9%, а между шизофренией и аутизмом – около 3% [3]. Точность современных генетических исследований и возможность опереться на конкретные патофизиологически обоснованные генетические маркеры позволяет поставить вопрос о новом синтезе – понимании сущности расстройств уже не столько на основе клинических проявлений, сколько на основе их генетической подоплёки,

за чем может последовать новая классификация психических болезней [4, 5].

В то же время, наметилась ещё одна интересная тенденция – оценки наследуемости по данным исследований, основанных на классических методах поведенческой генетики (в частности, на близнецовом методе) очень существенно отличаются от оценок, получаемых на основе полногеномного сканирования (так называемого SNP heritability) и исчисления полигенного риска. Так, вариабельность генома по выявленным SNP предсказывает 23% риска шизофрении, в то время как близнецовые и семейные исследования указывают на наследуемость в пределах 81%. Аналогично, для БАР эти оценки составляют 25% против 75%, для гиперкинетического расстройства – 28% против 75%, для аутизма – 14% против 80% и для депрессии – 21% против 37% [1, 3]. Такое явление иногда характеризуют, как «исчезающая наследуемость» – ситуация, при которой близнецовые исследования говорят об исключительно высокой наследуемости (например, как при аутизме – порядка 80%), в то время как несколько десятков выявленных генетических полиморфизмов при статистическом анализе по схеме «случай-контроль» объясняют не более 5% дисперсии признака аутизма, то есть 75% наследуемости как-бы «исчезает» [5]. Объяснений у этого наблюдения много, от эпистатического действия генов и недоучёта влияния редких генов (что предусматривает все-таки приверженность базовым принципам генетического анализа) до признания принципиальной неточности обоих подходов и подозрений в отношении очень сильного влияния ранних этапов развития, что трудно поддается учёту [1, 5].

Не вдаваясь сейчас в детали обсуждения этого парадокса, мы хотели бы проанализировать положение дел в области классической и ультрасовременной генетики суицидального поведения и на этой основе наметить стратегию дальнейшего поиска генетических коррелятов суицидальности, главным образом с позиций

возможного получения предиктивных маркеров, которые можно было бы использовать в целях суицидальной превенции. Приступая к этой задаче, необходимо отметить, что самоубийство тесно связано с психическими расстройствами, особенно с аддикциями, посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), аффективными расстройствами и шизофренией, однако случается и при их явном отсутствии [7]. Более того, лишь 5% больных с психическими расстройствами (например, с шизофренией) совершают самоубийства [8]. Данное обстоятельство даёт основание говорить о суицидальности как о некоей самостоятельной форме поведения, обусловленной не только расстройствами и психопатологией, но и социальными факторами, определённым сочетанием личностных черт, а также низкой переносимостью стрессовых и фрустрирующих ситуаций [9, 10]. Особая роль стресса в патогенезе суицидальности отражена в моделях стресс-уязвимости – феномена, который понимается как психолого-биологическая предрасположенность, имеющая генетическую и эпигенетическую природу [11, 12, 13].

Психогенетика суицидального поведения.

Тот факт, что самоубийства часто имеют семейную историю, всегда привлекал внимание и рассматривался как свидетельство влияния генов [14]. В то же время, анализ с позиций классической поведенческой генетики ясно указывает на то, что генеалогический метод не позволяет оценить дифференциальный вклад наследственности и среды в наблюдаемый признак. В семьях может иметь место «выученный нейротизм» – реакция потомства на стиль реагирования родителей на жизненные неприятности и проблемы, что может оказывать независимое влияние на склонность к суициду [15]. Более того, неоднократно указывалось на значение взаимодействия генов и среды – в виде модерирования генотипами эффектов среды, либо как результат поведенческого выбора некоторыми носителями определённых генотипов повреждающей среды, либо с учётом фактора развития и неблагоприятных ранних воздействий (детская психотравма) [10, 12, 16]. Тем не менее, два недавних семейных исследования на больших контингентах (тысячи и десятки тысяч самоубийств) в целом подтверждают высказанные ранее предположения о независимом наследовании суицидальности.

Так в Датском исследовании было показано, что и самоубийство, и психическое расстройство в семье существенно повышают риск

самоубийства, однако их влияние независимо друг от друга [17]. Второе масштабное исследование, в котором благодаря широкому охвату участников и учёту их родственных связей удалось отдифференцировать влияние генов и среды, показало, что оба фактора имеют примерно равное значение. Так, наличие сиблинга, покончившего с собой (50% общих генов и общая среда), повышает риск самоубийства в 3,1 раза, в то время, как у полусиблингов по матери (25% общих генов и общая среда) риск примерно в 2 раза ниже. Родственники третьего порядка (двоюродные братья и сестры, 12,5% общих генов) имеют повышенный риск по сравнению с контролем. Сиблинги жертв суицида имеют более высокий риск, чем их потомки (3,1 против 2,0, в обоих случаях 50% общих генов, но у сиблингов более общая среда), а полусиблинги по матери имели более высокий риск, чем полусиблинги по отцу [18].Monozygotные близнецы ожидаемо имели более высокий риск, чем дизиготные [18].

В плане количественной оценки вклада генов и среды лучше всего обстоит дело при использовании близнецового метода. Немногочисленные, но убедительные суицидологические работы в этой области позволили, используя классический метод расчёта (формула Хольцингера), рассчитать вклад наследственности, который для суицидального поведения (имеется в виду завершённый суицид) был оценён в пределах 45% [19]. Недавно это величина была подтверждена и уточнена в мета-анализе, она составила 43% [20, 21]. Такие высокие значения наследуемости суицидальности, сопоставимые с показателями наследуемости депрессии и основных свойств темперамента [22] указывают на значительную роль генов в провоцировании этой формы поведения, зависящей от множества факторов сугубо человеческой природы, включая мировоззрение, самоотношение, психическую боль, потерю смысла жизни и слом антисуицидальных моральных запретов. В некотором смысле это удивительно, поскольку наследуемость серьёзных психических расстройств, в патогенезе которых роль биологических механизмов представляется гораздо более существенной, не намного выше. В то же время, в отношении суицидальности (в самом общем понимании, от устойчивых антивитальных мыслей до завершённого суицида), как будет видно из дальнейшего изложения, проявились те же закономерности: взаимное перекрывание между генами, ассоциированными собственно с суицидальным поведением и с наиболее суицидогенными расстройствами (в

частности, депрессией) и «исчезновение наследуемости» при переходе к оценке риска на основе выявленных ассоциаций с генетическими полиморфизмами.

Поиск ассоциаций (стратегия генов-кандидатов).

Поиск ассоциаций на основе стратегии генов-кандидатов в области суицидологии происходил наиболее активно, начиная с 90-х годов прошлого столетия как результат внедрения соответствующих технологий (в основном – полимеразной цепной реакции). Выбор исследуемых генов был обусловлен представлениями о наиболее вероятных патофизиологических механизмах суицидального поведения. В связи с этим основное внимание изначально уделялось системе серотонина и норадреналина, дофаминергической системе, в дальнейшем – системе ГАМК, эндоканнабиноидам, эндогенной опиоидной системе, гипоталамо-гипофизарно-кортикоидной системе стресс-реагирования (ГГКС) и системе нейротрофинов. Исследования касались генов, кодирующих ферменты обмена соответствующих нейромедиаторов, их изоформы, рецепторы, их субъединицы, транспортеры, внутриклеточные регуляторы, компоненты цитоскелета, разнообразные внутриклеточные регуляторные белки и транскрипционные факторы [23, 24, 25].

По дизайну генетические исследования в суицидологии (как и в психиатрической генетике или генетике наследственных заболеваний) чаще всего представляют собой поиск статистически значимых ассоциаций или корреляций между исследуемым фенотипом (суицидальные мысли, попытка суицида, завершённый суицид) и вариациями структуры генов-кандидатов (association studies). В качестве непосредственных маркеров обычно выступают однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs), но также и микросателлитные последовательности, инсерции-делеции, варьирующие tandemные повторы (VNTRs) и вариации числа копий генов (CNVs), то есть самые разные маркеры, отражающие генетические отличия между индивидуумами [26]. Альтернативным вариантом дизайна является анализ сцепления, то есть определение вероятности совместного наследования фенотипического признака и исследуемого маркера на уровне семейной передачи от родителей детям (linkage studies) [27].

Результаты этих исследований привели к определённым ценным для науки результатам, при этом статистически подтвержденные находки касались в основном генов серотонинергической и дофаминергической систем и

нейротрофического фактора мозгового происхождения (BDNF) [10, 16, 25, 28]. При анализе многочисленных работ в этой области заметна следующая тенденция – сотни исследований, порой отличающихся по дизайну, дают «на выходе» весьма незначительный результат – десятки подтверждённых маркеров. Так, например, тщательный и скрупулезный анализ, посвящённый только генам серотонинергической системы, показал, что из 278 работ, выявленных автором к моменту публикации (2007 г.) ассоциация с тем или иным маркером выявлена в 58 работах, то есть менее чем в четверти случаев [29]. При этом наибольший процент ассоциаций (около половины исследований) связан с наиболее хорошо изученными функциональными полиморфизмами гена катехоламин-О-метил-трансферазы *COMT* и транспортера серотонина *SLC6A4*, которые ранее были «замечены» в связи с различной психиатрической патологией, эмоциональными нарушениями и аддикциями [29].

Мы намеренно не уточняем конкретные полиморфные сайты, связанные с теми или иными локусами, которых в отдельных генах выявлено десятки, и перечисление которых не входит в задачи данной публикации. Выбор маркеров диктуется многими соображениями, но чаще всего – изученностью того или иного маркера, установленной ранее ассоциацией с какими-либо психическими расстройствами, наличием логической связи с физиологическими функциями, характеристиками ЦНС, работой медиаторных систем, связью с эмоциональными или поведенческими особенностями индивидуумов. Так, цикл суицидологических работ по генам, кодирующим изоформы моноаминоксидазы (MAO) был в значительной степени инициирован более ранними работами, в которых было показано участие MAO в патогенезе шизофрении и установлена связь некоторых полиморфизмов в этом гене с проявлениями агрессивного поведения [30, 31]. Все это сужает круг возможных находок, большинство исследователей «ищут» там, где уже найдено многое. Это не исключает, разумеется, и необычных результатов, как например, в работе [32], в которой была выявлена ассоциация суицидальной попытки с генами одной из субъединиц натриевого канала и ключевого белка синаптического выброса, то есть с базовыми функциями нервной клетки.

Следует отметить, что стратегия поиска генов-кандидатов обычно не требует очень больших выборок (наиболее частый объём – 150-200 человек), при этом большое внимание

уделяется этнической однородности. Работы данного типа выполнили свою стратегическую задачу, примерно описав круг генетических маркеров, наиболее тесно ассоциированных с суицидальным поведением и оценив их универсальность или исключительность. Для таких исследований особое значение приобретает обобщение данных путём мета-анализа. Так, в одном из мета-анализов подтверждена ассоциация полиморфизма транспортера серотонина на объединённом контингенте из 1168 случаев суицидальных попыток и завершённых суицидов лиц Европейской и Китайской этнической принадлежности в сравнении 1371 контролем [33]. Таким образом, по наиболее изученным генам ассоциация суицидального поведения с серотониновой системой подтверждается на смешанных популяциях.

Другие варианты доказательств роли генов в суицидальности.

Другие варианты доказательств включают исследование интенсивности транскрипции генов, измерение уровня соответствующих мРНК, иммунохимическое картирование плотности белков-продуктов в мозговых структурах и оценку эпигенетических феноменов, участвующих в регуляции транскрипции (метилирование ДНК, модификации гистонов и синтез некодирующих микро-РНК). Все эти исследования возможны в ткани мозга *post mortem*, либо на уровне периферических маркеров – в клетках крови или в суммарной РНК крови. Наиболее важные результаты получены при исследовании аутопсийного материала. Исследования такого рода сопряжены с этическими ограничениями и методическими сложностями (как можно более короткое время от момента смерти до момента взятия материала, контроль рН аутопсийного материала). Как правило, речь в связи с этим идёт о небольшом числе случаев (30-40 образцов), но с большими возможностями исследования различных отделов мозга.

За последние 10-15 лет опубликованы десятки исследований по оценке экспрессии и функции генов в мозге погибших от самоубийства. Они касаются в основном генов ГКС, серотонинергической и норадренергической систем, нейротрофинов и факторов внутриклеточной передачи нейрональных сигналов. Относительно недавно опубликована подборка этих данных, что позволяет нам не останавливаться на отдельных исследованиях [10]. Исследования такого рода в основном направлены на подтверждение ассоциаций, выявленных в ходе реализации стратегии генов-кандидатов, путём подкрепления полученных данных фак-

тами функционального характера. Изменения экспрессии ключевых генов в мозге погибших вследствие суицида по сравнению с индивидуумами, погибшими от иных причин (чаще всего – несчастных случаев), в целом подтверждают выявленные ранее ассоциации.

В то же время, результаты этих исследований дают крайне неоднородную картину изменений, порой не укладывающуюся в патофизиологические схемы. Так, например, экспрессия компонентов ГКС в её начальном (кортикотропин-релизинг гормон и его рецепторы) и эффекторном звене (рецептор к кортизолу) не всегда укладывается в логическую схему стресс-гиперреактивности, в некоторых работах выявлено усиление экспрессии наиболее изученного рецептора серотонина 5HT<sub>2A</sub>, однако другие работы это не подтверждают, а также не находят изменений экспрессии важнейшего регулятора оборота серотонина – МАО и её изоформ. В то же время, более определённо выглядят результаты анализа генов норадренергической системы (в основном усиление экспрессии), генов нейротрофинов и их рецепторов (в основном – снижение) и системы транскрипционного фактора CREB (в основном – снижение) [10]. Что касается отделов мозга, то в большинстве работ исследуются гиппокамп, префронтальная кора и миндалина, что обусловлено участием этих отделов мозга в патогенезе депрессии, агрессии, формировании эмоций при стрессе и процессах принятия решений. В целом работы этого плана концентрируются на тех же системах и генетических факторах, что и ассоциативные исследования.

Относительно новой является тема эпигенетических меток при суициде. Драйвером этих исследований являются данные о том, что эти модификации ДНК и гистонов могут быть индуцированы стрессовыми влияниями (подробный обзор – см. [34]). Исследования касаются нескольких основных направлений – изучения эпигенетических маркеров гена BDNF и его рецептора, генов метаболизма полиаминов, ряда генов-маркеров метаболизма глиальных клеток, генов ферментов обмена, рецепторов и транспортера серотонина, ГАМК, а также рецептора кортизола и его модуляторов [35]. Кроме того, в некоторых работах оценивается общий уровень метилирования ДНК, выделенной из ткани мозга. Так в вентральной префронтальной коре мозга 25 жертв суицида в широком возрастном диапазоне (16-89 лет) с подтверждённой историей тяжелой депрессии в сравнении с 28 контролями, умершими от иных причин и не имевших диагноза депрессии, ме-

тирование CpG участков ДНК усиливается с возрастом, при этом в мозге лиц, покончивших с собой, степень метилирования была примерно в 8 раз выше [36]. Авторы приходят к выводу, что метилирование вносит определённый вклад в повышение риска самоубийства при аффективных расстройствах, особенно в процессе клеточного старения, связанного с оксидативным стрессом и нарушениями нейрон-глиальных взаимодействий. В другой, близкой по методологии работе, подтверждено гиперметилирование отдельных участков ДНК ткани префронтальной коры, что также связывают с патофизиологией самоубийства, учитывая роль лобных долей в принятии решений и планировании будущего [37]. Тесная связь между эпигенетическими модификациями при депрессии и суицидальном поведении детально анализируется в обзоре [38], авторы особое внимание обращают на гиперметилирование генов BDNF и рецептора к этому и к другим нейротрофинам, и приходят к выводу, что эпигенетические события выступают платформой для взаимодействия генов и среды (стресса) в процессе формирования аффективных расстройств и суицидальности [38]. Находят свое подтверждение данные о многочисленных эпигенетических маркерах в глиальных структурах при депрессии [39], эпигенетической природе нарушений обмена полиаминов (гиперметилирование промоторов генов соответствующих декарбоксилаз аминокислот) в мозге при депрессии и риске суицида [40]. Интересные данные получены относительно эпигенетической регуляции метаболизма полиненасыщенных жирных кислот при суицидальных попытках на фоне депрессии. Нарушения обмена высших жирных кислот и холестерина часто выявляются при суицидальном поведении [41], в связи с этим интересно то, что выявлена связь гиперметилирования гена, отвечающего за синтез элонгазы, удлиняющей жирнокислотные цепи, с суицидальными попытками [42].

Наиболее убедительны результаты работ [43, 44], в которых исследовали метилирование ДНК проб гиппокампов людей, покончивших с собой, и лиц, погибших от других причин (контрольная группа). У жертв суицида при этом учитывали выраженность перенесённого в детстве тяжелого стресса. С этой целью использовали метод психологической аутопсии (опрос родственников и анализ медицинской документации). Оказалось, что экспрессия рецептора к кортизолу в ткани гиппокампов суицидентов, имевших историю детской травмы, была снижена по сравнению как с покончившими с со-

бой и не имевшими травмы, так и с умершими от иных причин. Этот факт сочетался с гиперметилированием промоторных участков специфического связывания белкового фактора роста нервов NGFI-A – транскрипционного фактора, усиливающего транскрипцию гена рецептора к кортизолу [43, 44]. Данная работа подчёркивает роль ранних периодов развития личности и, в частности, психологической травмы детства, как важного фактора суицидальности, а полученные данные укладываются в модель стресс-уязвимости [11, 25].

Таким образом, эпигенетические метки, главным образом, метилирование ДНК, систематически выявляются в связи с суицидальным поведением. Данное направление исследований в последнее время упоминается как одно из наиболее перспективных, как в плане дальнейшего изучения биологических механизмов суицидальности, так и в плане разработки тестов для оценки повышенного риска и поиска мишеней для патогенетически обоснованной коррекции [45-48]. Мы выдвигаем точку зрения, что эпигеном, как динамичный интерфейс между относительно стабильным геномом и исключительно динамичной окружающей средой, является тем материальным субстратом, через который реализуются эффекты как раннего, так и хронического психосоциального стресса в современном обществе, что может быть одним из факторов быстро растущих нарушений психического здоровья и самоубийств у молодых людей [49].

Анализ взаимодействия генов и среды.

Для поведенческих фенотипов особенно важно не только носительство аллелей или их сочетаний, определяющих те или иные свойства, а взаимодействие генов и среды (обозначаемое в поведенческой генетике как GxE, genes-to-environment). Наследуется не сам признак (в случае суицидального поведения – крайне полиморфный, от мыслей и попыток до завершённого суицида), а уязвимость личности по отношению к факторам среды (стрессу, потерям, фрустрациям, разочарованиям, нереализованным желаниям, недостигнутым целям в жизни и т.д.). В рамках таких взглядов сформировались наиболее известные современные модели суицида, основанные на концепции стресс-диатеза, или стресс-уязвимости [49–51]. Последняя трактуется как характеристика личности, имеющая биологическую природу – генетически обусловленную и/или усиленную в результате неблагоприятного протекания ранних периодов развития [11, 12, 13, 51, 52].

Наиболее ясно это сформулировано в модели стресс-уязвимости Дануты Вассерман, согласно которой суицидальный процесс, протекающий во времени, инициируется стрессовыми событиями, которые накладываются на изначально существующую (носительство генов, повышающих риск) или сформировавшуюся в процессе развития (эпигенез) стресс-уязвимость [52]. В то же время, в современных моделях суицида большое внимание уделяется нарушениям когнитивной сферы, в частности, механизмам принятия решений, разрешения проблем, преодоления трудностей и способностям вырабатывать эффективные стратегии преодоления [53, 54]. Такого понимания суицида придерживаются даже наиболее психологически ориентированные авторы, утверждая, что лучше всего объясняют суицид «биологически ориентированные модели стресс-уязвимости, сочетающиеся с особым вниманием к когнитивным процессам» [55]. Эти теоретические построения наиболее логично объясняют суицид в юношеском и молодом возрасте [56].

Методически исследования данного типа изучают ассоциации проявлений суицидальности с генетическими факторами с учётом выраженности жизненного стресса, который, в свою очередь, обычно оценивается как накопление негативных жизненных событий за определённый период времени. Наиболее известно в связи с этим лонгитюдное исследование, в котором риск суицидальных мыслей и попыток, а также симптомы депрессии оказались связанными с функциональным полиморфизмом промотора серотонинового транспортера *5-HTTLPR*. Оказалось, что перенесённые в детстве невзгоды, лишения и различные виды семейного насилия в большей мере усиливают депрессию, суицидальные мысли и попытки на фоне актуального стресса у носителей короткого (s) аллеля, определяющего сниженную транскрипцию белка-транспортера серотонина [57]. Другим ярким примером является уже упомянутая работа [44], в которой роль ранней травматизации выявлена на уровне эпигенетических трансформаций гена кортизолового рецептора. Исследование GxE в сочетании с выявлением эпигенетических маркеров считается наиболее перспективным направлением для понимания патофизиологии суицидального поведения, его связи с депрессией, а также как окно возможностей для прогнозирования [58, 59].

В относительно недавнем полном обзоре по данной теме цитируется 45 исследований, в которых оценивалось взаимодействие GxE в

отношении суицидального поведения, из них в 16-ти оно было подтверждено [60]. Ассоциации выявляются с наибольшей частотой с маркерами серотонинергической системы (транспортер, рецепторы, триптофангидроксилаза), системы стресс-реагирования (рецепторы к котриктотропин-релизинг-гормону), нейротрофинов (BDNF и тирозинкиназа), а также касаются белка-шаперона FKBP5, имеющего отношение к эффективности работы кортизолового рецептора, и регулятора системы G-белков [60].

Данное направление исследований, несмотря на очевидную ценность для понимания роли взаимодействия генов и среды в суицидальности, пока не очень широко представлено. В то же время, оно позволяет оценивать генетические факторы, как повышающие, так и понижающие риск, то есть выполняющие протективные функции. Важнейшим условием молекулярно-генетических исследований в суицидологии в связи с этим является сбор у испытуемых как можно более полной информации о характере стрессовой нагрузки, включая период детства, подростковый период и дальнейшее взросление. Мы отстаиваем точку зрения, что информация о негативных событиях жизни должна быть дополнена оценкой выраженности субъективно воспринимаемого стресса, поскольку субъективный компонент (а не только факт произошедших негативных событий жизни) может оказаться в данном контексте решающим [13].

Данные полногеномных ассоциативных исследований и оценка полигенного риска.

Главное, что объединяет все исследования, перечисленные выше – это ориентация на генетические маркеры, заведомо имеющие отношение к нейрохимическим, метаболическим, нейрогуморальным и иным патофизиологическим механизмам суицидального поведения. В реальности это означает следование наиболее влиятельным моделям суицида, основанным на концепции стресс-уязвимости, и поиск ассоциаций с генами, связанными с основными нейромедиаторными системами мозга или факторами, влияющими на формирование и структурирование нервной системы: синаптогенез, межнейрональные взаимодействия и нейрон-глиальные взаимоотношения в процессе развития. Полногеномное ассоциативное исследование (GWAS, Genome-Wide Association Study) в этом отношении представляет собой прямую противоположность. Это направление и технология биомедицинских исследований, цель которого – выявление ассоциаций между различ-

ными геномными вариантами и фенотипическими признаками безотносительно какой-либо патофизиологической концепции, на основе как можно более широкого охвата известных полиморфизмов при использовании технологии чип-гибридизации на постоянно совершенствующихся коммерческих платформах [61]. Результатом при этом может быть обнаружение ассоциаций с различными генетическими абберациями: хромосомными мутациями (целые хромосомы или их фрагменты), крупными вставками или делециями (100–100000 нуклеотидов), небольшими вставками или делециями (от 1 до 100), единичными заменами нуклеотидов. В большинстве случаев в процессе полногеномных исследований обнаруживаются ассоциации с однонуклеотидными полиморфизмами. Выявление при этом локусов, ранее уже «замеченных» в ходе реализации прицельных стратегий, становится сильным сигналом для исследователя, поскольку выступает продуктом независимых стратегий анализа.

До настоящего времени полногеномные исследования не дали каких-либо прорывных результатов в суицидологии [62, 63]. Несколько известных на сегодняшний момент работ (обзор 2016 г. включал 8 исследований, причём в подавляющем числе из них суицидальная попытка была побочным фенотипом) выявили как известные маркеры (в частности, связанные с рецептором к субстанции P, имеющие отношение к процессам клеточной архитектоники ЦНС и т.д.), так и маркеры, ассоциированные с ранее малоизвестными генами. В то же время, ряд работ не выявили никаких достоверных ассоциаций, однако при оценке полигенного риска установили высокую степень взаимного перекрытия (генетической корреляции) между психическими расстройствами (шизофрения, БАР и рекуррентная депрессия) и суицидальными мыслями и попытками [62].

Основные проблемы данного метода и его эффективности связаны с малой частотой некоторых маркеров в популяциях, вследствие чего для получения надежных результатов нужны очень большие выборки [62]. В то же время, по мере накопления материала в биобанках и удешевления процедур, это может стать самым перспективным направлением исследований, как и секвенирование всего генома жертв суицида или лиц, совершивших попытки.

На данном этапе интересным и многообещающим является промежуточный подход, сочетающий в себе анализ традиционного GWAS с учётом данных, полученных по генам-кандидатам, сопоставление с данными между

народных консорциумов и расчёт полигенного риска [65]. Расчёт полигенного риска позволяет выявить ассоциацию с множеством маркеров, каждый из которых в отдельности оказывает слабый эффект, при этом ассоциации могут быть подтверждены на относительно небольших выборках [66]. Ценность данного подхода (основанного на специально разработанных математических методах, ввиду того что число маркеров в анализе обычно превышает число случаев) заключается в том, что он позволяет оценивать степень взаимного перекрытия генетических маркеров для близких фенотипов, и за счёт суммирования эффектов множества генов позволяет повысить предиктивную силу полногеномных ассоциативных исследований [66]. В работе [65] на специальной выборке (660 семей – триплетов, в которых пробанд совершил попытку) осуществлена полигенная оценка риска при сочетании двух стратегий – анализа попыток в связи с отсутствием / наличием психиатрических диагнозов и последующего сопоставления с данными Психиатрического Геномного Консорциума (PGC) по таким заболеваниям, как шизофрения, БАР и депрессия. В итоге была выявлена ассоциация с 16 генами, имеющими отношение к ранним стадиям развития головного мозга, в том числе, к клеточной адгезии, миграции клеток, внутриклеточной сигнальной трансдукции, рецепторным тирозин-киназам, транскрипционным факторам, нейротрофинам и другим сигнальным белкам, в частности *BDNF*, *CDH10*, *CDH12*, *CDH13*, *CDH9*, *CREB1*, *DLK1*, *DLK2*, *EFEMP1*, *FOXP3*, *IL2*, *LSAMP*, *NCAM1*, *NGF*, *NTRK2* и *TBC1D1* [65]. В данной работе проявилось значительное взаимное перекрытие между генетическими факторами основных психических расстройств и таковыми для суицидального поведения. Здесь уместно отметить, что взаимное перекрытие между депрессией и суицидальным поведением, по данным анализа большого числа исследований, обусловлено 18-ю «общими» генами, среди которых в основном гены серотониновой системы, метаболизма дофамина и норадреналина, ренин - ангиотензиновой системы, системы стресс - реагирования, обмена холестерина, рецептора к эстрогену и ген, связанный с циркадными ритмами [60].

Наиболее интересное исследование опубликовано группой из Дании, в котором на самой большой на данный момент выборке (6024 лиц с суицидальной попыткой и различными психическими расстройствами и 44240 контролей) не только были выявлены новые ассоциа-

ции, но и установлены общие и дифференцирующие маркеры по отношению к депрессии (ген фосфодиэстеразы *PDE4B*). Все выявленные однонуклеотидные полиморфизмы объясняют 4,6% вариабельности суицидальной попытки. При контроле психиатрического диагноза наследуемость снижается до 1,9%, наоборот, при сочетании с аффективными расстройствами и расстройствами аутистического спектра наследуемость возрастает до 5,6% [67]. В целом данная работа, с одной стороны, подтверждает тенденцию, выявленную для большинства психических расстройств («исчезновение» наследуемости), а с другой – указывает на наличие небольшого, но отчетливо выявляемого генетического компонента суицидального поведения, не зависящего от наличия психических расстройств.

Полногеномные ассоциативные исследования на основе широкоплотной чип - гибридизации при суицидальном поведении рассматриваются всеми специалистами в области генетики суицида как наиболее перспективные, несмотря на необходимость вовлекать всё большие контингенты и нарастающую математическую сложность обработки данных. Не удивительно в связи с этим, что в армии США, в которой за последние 10 лет наблюдается беспрецедентный рост суицидов, впервые превысивший уровень в общей популяции [68], также взят курс на проведение подобных исследований, с учётом этнической стратификации контингентов военнослужащих [69] и ветеранов войн [70].

Конвергентная функциональная геномика, маркеры крови и суицид.

Недавно опубликована сенсационная серия работ группы Niculescu из Indiana University School of Medicine, в которых приводятся данные о связи с суицидальным поведением некоторых генетических маркеров, выявляемых непосредственно в цельной крови [71-73]. Источником информации выступала суммарная экспрессируемая РНК, на матрице которой обратной транскрипцией получали двухцепочечную ДНК с последующим использованием её для выявления транскрибируемых генов. Авторы позиционируют свою технологию как «жидкую биопсию» и провозглашают появление «прецизионной медицины» в сфере суицидологии [74]. Попытка авторов обосновать высокоэффективный (чувствительность и специфичность в пределах 0,65-0,84) тест была раскритикована, главным образом в связи с малым числом случаев в группах [75]. Проверка теста на независимом контингенте не подтвердила

результат [76], однако авторы отстаивают свою позицию [77], и, несомненно, будут продолжать сбор доказательных данных. В данном случае важным является сам подход – конвергентная функциональная геномика (Convergent Functional Genomics), включающий выявление приоритетных биомаркеров на основе сопоставления нескольких независимых линий доказательств [78].

Применительно к суицидальному фенотипу авторы использовали несколько исследуемых когорт, в том числе клиническую группу мужчин с биполярным расстройством, группу мужчин, покончивших с собой, и две проспективно наблюдаемые группы мужчин: с БАП и психозом (шизофрения / шизоаффективное расстройство). Анализируя профиль экспрессии в крови в связи с изменяющимся уровнем суицидальных мыслей, динамикой депрессивной симптоматики, выраженностью тревоги и психотического состояния, фактом госпитализации по поводу суицидальной попытки и, наконец, смерти от самоубийства, авторы идентифицировали набор из нескольких генов: *SAT1*, *PTEN*, *MARCKS* и *MAP3K3*. Эти экспрессируемые маркеры (куда вошли гены, связанные с метаболизмом полиаминов и протенкиназными сигнальными механизмами) с большой вероятностью предсказывают риск перехода от суицидальных мыслей к действиям, включая самоубийство [71]. Маркер *SAT1* (спермидин / спермин N-ацетилтрансфераза 1) в крови в сочетании с двумя простыми шкалами, оценивающими тревогу и настроение субъектов, предсказывал будущую госпитализацию по поводу суицидальной попытки в когорте с БАП со специфичностью 0,813 [71]. Впоследствии, на независимом контингенте с биполярным расстройством был идентифицирован маркер *LC4A4* (имеющий отношение к регуляции внеклеточного pH в нервной ткани), который на фоне БАП со специфичностью 92% предсказывал суицидальные мысли и на 72% – будущую госпитализацию по поводу суицидальной попытки [72]. Аналогичное исследование на контингенте женщин выявило биомаркеры *PIK3C3*, *BCL2* и *GSK3B* – сигнальные молекулы, имеющие отношение к контролю эндоцитоза, апоптоза и нейронального клеточного развития, а в случае *BCL2* и *GSK3B* – ещё и известные фармакологические мишени солей лития, широко применяемых в качестве стабилизатора настроения [73].

В другом исследовании показано, что степень метилирования гена *SKA2*, взаимодействия с выраженностью стресса в раннем дет-

ском возрасте и в связи с актуальным объективным стрессом (дексаметазоновый тест) предсказывает риск суицидальной попытки в течение жизни [79]. Данный ген (кодирующий белок-шаперон, влияющий на состояние рецептора к кортизолу, и выполняющий также функции в процессе митоза) представляет большой интерес, поскольку снижение его транскрипции в мозге жертв суицида коррелирует с аналогичными изменениями в крови лиц с высокой интенсивностью суицидальных мыслей, а ассоциация с уровнем кортизола в слюне на 80% предсказывает прогрессию суицидального поведения (от мыслей к попыткам и суициду) [80]. На примере этих работ можно видеть, что комбинирование генетических маркеров с другими показателями (опросники, функциональные тесты) повышает возможности оценки суицидального риска.

Приведённые здесь работы ясно указывают на то, что поиск биомаркеров в крови является перспективным направлением в суицидологии. Их валидизация предусматривает сложный путь доказательств с использованием различных контингентов, проспективного наблюдения, на различных стадиях суицидального процесса, с учётом психиатрической патологии. Здесь уместно также отметить, что существует большой массив данных по негенетическим периферическим факторам суицидального поведения (маркерам серотониновой и норадреналиновой систем, ГГКС, показателям хронического воспаления), а также по некоторым психофизиологическим тестам при суицидальности (подробный обзор – см. [81]). Их специфичность и чувствительность невысока, однако они могут быть использованы в комплексной оценке риска, а главным достоинством является относительная простота получения и изученность в общей популяции, что обеспечивает наличие референтных величин.

Перспективы исследований генетических маркеров суицида в России.

Уровень молекулярно-генетических исследований в России позволяет решать самый широкий круг вопросов, как фундаментального, так и прикладного характера. Прецизионная (персонализированная) медицина, ключевым элементом которой является молекулярно-генетическая диагностика, является государственным приоритетом. В контексте развития психиатрической генетики в ноябре 2017 г. был учреждён Российский национальный консорциум по психиатрической генетике, РНКПГ (Russian National Consortium for Psychiatric Genetics, RNC PG) [82]. В составе консорциума –

учёные и врачи ведущих научных психиатрических учреждений России: «Научный центр психического здоровья РАН» и «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» (г. Москва), «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» и Санкт-Петербургский государственный университет, (г. Санкт - Петербург), Научно-исследовательский институт психического здоровья ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН", (г. Томск), Институт биохимии и генетики Уфимского научного Центра РАН (г. Уфа), Приволжский Исследовательский Медицинский Университет (г. Нижний Новгород), Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины РАН (г. Новосибирск).

Целью Консорциума является изучение генетических основ психических заболеваний в российской популяции для повышения эффективности их профилактики и лечения. В состав консорциума входят психиатры-клиницисты, что обеспечивает взаимодействие клинического и биологического звена исследования на всех этапах: от планирования и набора участников до анализа данных и клинической интерпретации результатов с оценкой практической значимости и возможностей адекватной трансляции [82].

Технологическим ядром Консорциума является Биобанк Санкт-Петербургского государственного университета, где предполагается сбор, хранение и обработка биоматериала Консорциума, включая генотипирование, анализ генома и транскриптома, метаболомики, анализ широкой панели лабораторных показателей. Консорциум создан как открытая система для любых коллабораций как в России, так и международных проектов. В 2017 г. начата коллаборация с Psychiatric Genomics Consortium, PGC [83].

В то же время, уровень биологических исследований непосредственно в суицидологии пока отстает от такового в крупных зарубежных университетских и медицинских центрах, отсутствует национальная междисциплинарная программа суицидальной превенции, которая могла бы стать координирующим инструментом в этой сфере. Отдельные работы в этой области отражают в основном региональную специфику [84, 85].

В целом за последние 10-15 лет уровень самоубийств в Российской Федерации снижается, однако ситуация крайне неоднозначна в

различных регионах и возрастных группах [86, 87]. Там, где усилия научного сообщества и административного ресурса совпадают в понимании важности проблемы самоубийств, обычно наблюдается позитивная динамика индексов [88]. В то же время, ни один регион или мегаполис не застрахован от различного рода суицидальных кризисов и периодических подъёмов суицидальной активности населения, которые обычно связаны с социально - экономическими факторами и стрессорами, как общими, так и локальными. Самое большое беспокойство вызывает остающийся крайне высоким уровень самоубийств среди подростков и молодежи, особенно в связи с возможным индуцирующим влиянием социальных сетей [89, 90].

На данном этапе, как мы полагаем, созрели все возможности для широкомасштабного исследования генетических факторов суицидального поведения в России, которое объединило бы усилия генетиков, суицидологов, клиницистов и психологов. Подобное исследование могло бы быть реализовано в рамках Российского Консорциума по психиатрической генетике. Примерный план исследования приведен на рис. 1, он предусматривает следование принципам сопоставления различных контингентов, отличающихся выраженностью суицидального риска, и направлен в основном на представителей поколения в возрасте 18-24 года. В качестве метода выявления генетических маркеров избрана стратегия полногеномного сканирования (GWAS). Отличительной особенностью является широкий комплекс

оцениваемых параметров, куда включены генетические, эпигенетические, клинические, психологические и когнитивные показатели. Отдельную перспективу представляет репликация исследований по выявлению маркеров в цельной крови. Клинической базой исследования будут широкие контингенты здоровых добровольцев, клинические контингенты, поступающие в медицинские учреждения в связи с суицидальной попыткой, аутопсийный материал (ткань мозга) лиц, погибших от самоубийства. Программа исследования позволит, с соблюдением всех этических стандартов, получить большой объём информации, на основе которой будут выявлены генетические маркеры, ассоциированные с суицидальным процессом и различной степенью риска суицида в российской популяции. Существенным фактором является тщательное выяснение уровня переживаемого испытываемого стресса, в том числе субъективно ощущаемого, а также использование широкого набора нейрокогнитивных тестов. Это позволит установить взаимодействие генов и среды, модерацию эффектов стресса генотипами, а также связать генетические маркеры с психологическими и когнитивными характеристиками субъектов. Учитывая связь между потреблением алкоголя и суицидальностью, как на популяционном уровне, так и в контексте клинических ситуаций, в частности, при совершении суицидальной попытки [91, 92], будет целесообразно включение данных о выраженности проблем с алкоголем в число учитываемых показателей.



Рис. 1. Логическая схема проекта по изучению молекулярно-генетических маркеров суицидального поведения.

Реализация проекта потребует не только координации усилий на уровне Российского консорциума по психиатрической генетике, но и повышенного внимания ко всем проявлениям суицидальности (как к побочному фенотипу) при разнообразных генетических исследованиях в психиатрической клинике, а также усилий по привлечению значительных контингентов здоровых добровольцев в психолого - психиатрическое тестирование и генотипирование. Следует также обратить внимание на то, что в научном суицидологическом сообществе наряду с генетическими данными идёт активное накопление эпигенетических маркеров, в связи с чем, нужно рассмотреть вопрос о возможности организации биобанка собственного аутопсийного материала. Поиск предиктивно ценных маркеров невозможен без проведения фундаментальных исследований, большинство выявленных в настоящее время полиморфизмов «обязаны» своим появлением ранним суицидологическим находкам 60-х и 70-х годов прошлого века, в которых были впервые выявлены снижение уровня серотонина, норадреналина, ферментов их обмена и рецепторных белков в ткани мозга покончивших с собой. Поэтому переход от генома к протеому, метаболому и даже микробиому также должен войти в число направлений исследований.

Подводя итог.

*Можно ли будет предсказывать самоубийство?*

Современные ассоциативные исследования в области психиатрической генетики, использующие полногеномное сканирование на основе широкоплотной чип-гибридизации, равно как и секвенирование всего генома пациентов, преследуют две основных цели – уточнение патогенеза психических расстройств и поиск новых узконаправленных фармакоагентов для их лечения [1, 2]. Одной из целей также является прогнозирование расстройств, что возможно пока лишь с большими оговорками, особенно учитывая взаимное перекрывание генетических факторов, о которых уже шла речь [3, 4]. В то же время, накапливаемые данные, несомненно, будут анализироваться с точки зрения оценки риска развития заболевания в будущем. Так, расчёт полигенного риска, по мере увеличения численности выборки, потенциально может привести к возможности прогнозирования признака у отдельного индивидуума в рамках концепции персонализированной медицины [93].

Применительно к суициду (который заболеванием не является, а представляет собой поведение, и, если быть абсолютно точным –

поступок, который по определению нельзя «вылечить»), эти цели верны лишь частично. Несомненно, молекулярно-генетические исследования способствуют более глубокому пониманию патофизиологических механизмов, лежащих в основе суицидального поведения, что нашло отражение в современных биологических моделях суицида. Намного более важной задачей является возможность предсказывать вероятность этого поступка, особенно в молодом возрасте, когда склонность к риску, импульсивность и негативные эмоции, вызванные фрустрациями и экзистенциальными переживаниями, создают опасную констелляцию факторов риска, а ошибки мышления и неумение разрешать проблемы в сочетании с нежеланием обратиться за помощью к взрослым многократно усиливают риск. Однако насколько вообще реалистично предсказывать будущее поведение человека?

Несмотря на большую сложность и неопределённость, порождаемую генетическими исследованиями, вопрос не представляется безнадежным (хотя большинство авторов, занимающихся данной проблемой, стараются избегать высказываний прогнозного характера). Можно высказать осторожное предположение, что эффективность таких прогнозов будет разной применительно к различным контингентам, относящимся к группам повышенного риска. Из теоретических соображений, положительная прогностическая ценность любого теста растёт по мере увеличения частоты события, соответственно попытку предсказать легче, чем завершённый суицид. Однако для клинического контингента (лица, совершившие попытку и находящиеся в условиях медицинского учреждения) проведение генотипирования может иметь определённую прогностическую ценность относительно завершённого суицида, особенно если речь идёт о возможности оценить экспрессию маркерных генов, выяснить выраженность психической боли, степень стресс-реакции и вовлечённость широкого круга медико-биологических показателей. По-иному выглядит ситуация в случае контингентов здоровых людей – в этом случае опираться, очевидно, придётся в большей мере на носительство определённых генетических маркеров, предсказательная сила которых остается недостаточной. Наличие ассоциаций ещё не означает прямой каузальной связи с ожидаемым событием. В то же время, если эти контингенты отбираются для определённых видов деятельности, связанных с повышенными психологи-

ческими нагрузками и стрессовыми ситуациями, специальное психологическое тестирование и оценка отдельных симптомов, связанных с психическим здоровьем, в сочетании с генотипированием может повысить качество отбора. В данном случае помощь могут оказать накапливающиеся данные о генетических ассоциациях некоторых личностных черт, наиболее выраженных у лиц, совершающих попытки, (например, нейротизма), и их взаимное перекрывание с маркерами суицидальности и некоторых психических расстройств [94, 95]. Определённую сложность представляет неоднородность «суицидального фенотипа» (люди, убивающие себя, представляют собой крайне неоднородную группу) и различия в понимании самими исследователями сущности феномена суицида и его эквивалентов, что влечёт за собой неопределённость в суицидологических исследованиях. Существующие модели отражают только часть всех суицидов, каждый из факторов (например, психическая боль или потеря смысла и надежды) могут иметь свои генетические корреляты. Все это делает задачу прогноза суицидального исхода очень непростой.

Однако существует важный фактор, который вселяет определённую надежду, он связан с современной ситуацией в области геномики человека в целом. К концу 2020 г. ожидается, что в мире число индивидуальных секвенированных геномов достигнет десятков миллионов, что создаст невероятный массив референтных данных [96]. Существование международных и национальных консорциумов по психиатрической геномике, по генетике личностных свойств, по различным группам заболеваний (диабет, рассеянный склероз, воспалительные заболевания, патология кишечника и др.), по социальной генетике, функционирование коммерческих компаний, осуществляющих генотипирование индивидуумов – все это создаёт новые возможности, особенно если будет учтена судьба генотипированных лиц. Уже сейчас компилирование данных из различных открытых источников (согласно имеющимся договоренностям, все генетические данные являются всеобщим достоянием), в частности, из баз данных по биполярному расстройству и депрессии, позволили только за счёт наличия информации о выраженности суицидальных мыслей и анализа данных, подтвердить роль связки *BDNF-NTRK2-CREB* в патогенезе суицидальности [97].

Современные молекулярно-генетические исследования, направленные на установление генетической природы полигенных патопсихологических и психиатрических фенотипов роднит необычайно высокая производительность генотипирования и всё возрастающая сложность аналитических подходов. Формально-статистические методы биоинформатики дополняются средствами структурной геномики и схемами взаимодействия генов и генных ансамблей, которые основываются на данных их ассоциаций, молекулярных функциях и участии в метаболических процессах [65, 98]. По мере накопления данных достигается мультипликативный эффект, а появление новых моделей анализа позволяет идентифицировать ранее скрытые маркеры [99, 100]. Несмотря на невозможность непосредственного моделирования суицидального поведения на животных, целый ряд эндофенотипов, лежащих в основе суицида (агрессия, стресс-уязвимость, импульсивность, нарушения нейромедиаторных систем, дефицит механизмов принятия решений, а также взаимодействие генов и среды, в том числе, в процессе развития), можно моделировать в лабораторных условиях [101]. Этот массив данных, в сочетании с принципами трансляционной психиатрии, позволит уточнить валидность генетических маркеров и наметить не только прогностические критерии, но и возможные пути фармакологической коррекции саморазрушения.

Наконец, по мере накопления и систематизации генетических, психологических и клинических данных, появится возможность многомерного анализа и классификации субъектов по всей сумме признаков, на основании чего можно будет предложить комбинации генетических маркеров и традиционно используемых в суицидологии негенетических (например, психометрических, отражающих экзистенциальные переживания, эмоциональный фон, суммацию факторов риска и т.д.) показателей и уточнить уровень прогностической оценки. Все это, на наш взгляд, свидетельствует о том, что, несмотря на «исчезновение» наследуемости, за счёт прецизионности и индивидуализации молекулярно-генетических приемов, а также за счёт сочетания с большими массивами данных клинического, психологического и психосоциального характера, возможность предсказывать суицидальное поведение становится всё более реальной перспективой.

Литература:

1. Uher R., Zwickler A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene-environmental causation of mental illness. *World Psychiatry*. 2017; 16: 121–129.
2. Middeldorp C.M, Wray N.R. The value of polygenic analyses in psychiatry. *World Psychiatry*. 2018; 17 (1): 26-28.
3. Lee H., Ripke S., Neale B., et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*. 2013; 45 (9): 984-994.
4. Alda M. Psychiatric genetics – Does diagnosis matter? *J Psychiatry Neurosci*. 2017; 42 (5): 291-293.
5. Smoller J.W., Andreassen O.A., Edenberg Y.J. et al. Psychiatric genetics and the structure of psychopathology. *Molecular Psychiatry*. 2018. Jan 9. doi: 10.1038/s41380-017-0010-4. [Epub ahead of print]
6. Марютина Т.М. «Исчезающая наследуемость» – новый парадокс в контексте старой проблемы. *Современная зарубежная психология. Электр. журн.* 2016; 5 (4): 5–12.
7. Henricsson M.H., Aro Y.A., Marttunen M.J et al. Mental disorders and comorbidity in suicide. *American Journal of Psychiatry*. 1993; 150: 935-940.
8. Hor K., Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*. 2010; 24 (4 suppl.): 81–90.
9. Wasserman D., Rihmer Z., Rujescu D., et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry*. 2012; 27: 129–141.
10. Ludwig B., Roy B., Wang Q. et al. The Life Span Model of Suicide and Its Neurobiological Foundation. *Front. Neurosci*. 2017; 11: 74.
11. Heeringen, van K., Mann J. J. The neurobiology of suicide. *The Lancet Psychiatry*. 2014; 1 (1): 63-72.
12. Turecki, G., Ernst, C., Jollant, F. et al. The neurobehavioral origins of suicidal behavior. *Trends in Neurosciences*. 2012; 35: 14-23.
13. Rozanov V.A. *Stress and Epigenetics in Suicide*. 1st Edition. Academic Press. 2017. 227 p.
14. Brent D.A., Bridge J., Johnson B.A. et al. Suicidal behavior runs in families. A controlled study of adolescent suicide victim. *Archives of General Psychiatry*. 1996; 53: 1145-1152.
15. Bridge J.A., Goldstein T.R., Brent D.A. Adolescent suicide and suicidal behavior. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006; 47 (3-4): 372-94.
16. Розанов В.А. Гены и суицидальное поведение. *Суицидология*. 2013; 4 (1): 3-14.
17. Qin P., Agerbo E., Mortensen P.B. Suicide risk in relation to family history of completed suicide and psychiatric disorders: a nested case-control study based on longitudinal registers. *Lancet*. 2002; 360 (9340): 1126-1130.
18. Tidemalm D., Runeson B., Waern M. et al. Familial clustering of suicide risk: a total population study of 11.4 million individuals. *Psychological Medicine*. 2011; 41 (12): 2527–2534.
19. Statham D.J., Heath A.C., Madden P.A.F et al. Suicidal behavior: an epidemiological and genetic study. *Psychological medicine*. 1998; 28: 839-855.
20. Voracek, M., Loibl, L.M. Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wien Klin Wochenschr*. 2007; 119: 463–475.
21. McGuffin P., Marusic A., Farmer A. What can psychiatric genetics offer suicidology? *Crisis*. 2001; 22: 61-65.
22. Равич-Щербо И.В., Марютина Т.М., Григоренко Е.Л. *Психогенетика*. М. Аспект-Пресс. 2002. 447 с.
23. Rujescu D., Thalmeier A., Moller H.-J. et al. Molecular genetics findings in suicidal behavior: what is beyond the serotonergic system? *Archives of Suicide Research*. 2007; 11: 17-40.
24. Bondy B., Buettner A., Zill P. Genetics of suicide. *Mol. Psychiatry*. 2006; 11: 336-351.
25. Wasserman D., Sokolowski M., Wasserman J. et al. Neurobiology and the genetics of suicide. In: *Oxford Textbook on Suicidology and Suicide Prevention* (Ed. D.Wasserman and C.Wasserman), 2009, NY: Oxford University Press, pp. 165-182.
26. Lewis C.M., Knight J. Introduction to Genetic Association Studies. *Cold Spring Harbor Protocols*. 2012. doi:10.1101/pdb.top068163
27. Иванов В.И. *Геномика - медицина* (под ред. В.И. Иванова и Л.Л. Киселева). М.: Академкнига, 2005. 392 с.

References:

1. Uher R., Zwickler A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene-environmental causation of mental illness. *World Psychiatry*. 2017; 16: 121–129.
2. Middeldorp C.M, Wray N.R. The value of polygenic analyses in psychiatry. *World Psychiatry*. 2018; 17 (1): 26-28.
3. Lee H., Ripke S., Neale B., et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*. 2013; 45 (9): 984-994.
4. Alda M. Psychiatric genetics – Does diagnosis matter? *J Psychiatry Neurosci*. 2017; 42 (5): 291-293.
5. Smoller J.W., Andreassen O.A., Edenberg Y.J. et al. Psychiatric genetics and the structure of psychopathology. *Molecular Psychiatry*. 2018. Jan 9. doi: 10.1038/s41380-017-0010-4. [Epub ahead of print]
6. Marjutina T.M. «Ischezajushhaja nasleduemost'» – novyj paradoks v kontekste staroj problem ["Disappearing heritability – a new paradox in the context of the old problem]. *Sovremennaja zarubezhnaja psihologija. Jelektr. zhurn*. 2016; 5 (4): 5–12. (In Russ)
7. Henricsson M.H., Aro Y.A., Marttunen M.J et al. Mental disorders and comorbidity in suicide. *American Journal of Psychiatry*. 1993; 150: 935-940.
8. Hor K., Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*. 2010; 24 (4 suppl.): 81–90.
9. Wasserman D., Rihmer Z., Rujescu D., et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry*. 2012; 27: 129–141.
10. Ludwig B., Roy B., Wang Q. et al. The Life Span Model of Suicide and Its Neurobiological Foundation. *Front. Neurosci*. 2017; 11: 74.
11. Heeringen, van K., Mann J. J. The neurobiology of suicide. *The Lancet Psychiatry*. 2014; 1 (1): 63-72.
12. Turecki, G., Ernst, C., Jollant, F. et al. The neurobehavioral origins of suicidal behavior. *Trends in Neurosciences*. 2012; 35: 14-23.
13. Rozanov V.A. *Stress and Epigenetics in Suicide*. 1st Edition. Academic Press. 2017. 227 p.
14. Brent D.A., Bridge J., Johnson B.A. et al. Suicidal behavior runs in families. A controlled study of adolescent suicide victim. *Archives of General Psychiatry*. 1996; 53: 1145-1152.
15. Bridge J.A., Goldstein T.R., Brent D.A. Adolescent suicide and suicidal behavior. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006; 47 (3-4): 372-94.
16. Rozanov V.A. Genes and suicidality. *Suicidology*. 2013; 4 (1): 3-14. (In Russ)
17. Qin P., Agerbo E., Mortensen P.B. Suicide risk in relation to family history of completed suicide and psychiatric disorders: a nested case-control study based on longitudinal registers. *Lancet*. 2002; 360 (9340): 1126-1130.
18. Tidemalm D., Runeson B., Waern M. et al. Familial clustering of suicide risk: a total population study of 11.4 million individuals. *Psychological Medicine*. 2011; 41 (12): 2527–2534.
19. Statham D.J., Heath A.C., Madden P.A.F et al. Suicidal behavior: an epidemiological and genetic study. *Psychological medicine*. 1998; 28: 839-855.
20. Voracek, M., Loibl, L.M. Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wien Klin Wochenschr*. 2007; 119: 463–475.
21. McGuffin P., Marusic A., Farmer A. What can psychiatric genetics offer suicidology? *Crisis*. 2001; 22: 61-65.
22. Ravich-Shherbo I.V., Marjutina T.M., Grigorenko E.L. *Psihogenetika [Psychogenetics]*. М. Aspekt-Press. 2002. 447 с. (In Russ)
23. Rujescu D., Thalmeier A., Moller H.-J. et al. Molecular genetics findings in suicidal behavior: what is beyond the serotonergic system? *Archives of Suicide Research*. 2007; 11: 17-40.
24. Bondy B., Buettner A., Zill P. Genetics of suicide. *Mol. Psychiatry*. 2006; 11: 336-351.
25. Wasserman D., Sokolowski M., Wasserman J. et al. Neurobiology and the genetics of suicide. In: *Oxford Textbook on Suicidology and Suicide Prevention* (Ed. D.Wasserman and C.Wasserman), 2009, NY: Oxford University Press, pp. 165-182.
26. Lewis C.M., Knight J. Introduction to Genetic Association Studies. *Cold Spring Harbor Protocols*. 2012. doi:10.1101/pdb.top068163
27. Ivanov V.I. *Genomika – medicine [Genomics-medicine]* (pod red. V.I. Ivanova i L.L. Kiseleva). М.: Akademkniga, 2005. 392 с. (In Russ)

28. Yarlagadda A., Rozanblatt K.P., Clayton A.H. Single nucleotide polymorphisms in the central nervous system: potential biomarkers for identifying suicide risk. *Innov. Clin. Neurosci.* 2017; 14 (5-6): 21-24.
29. Тиходеев О.Н. Генетический контроль предрасположенности к самоубийству. *Экологическая генетика.* 2007; 5 (4): 22-43.
30. Wyatt R.J., Potkin S.G., Bridge T.P. et al. Monoamine oxidase in schizophrenia – and overview. *Schizophrenia Bulletin.* 1980; 6 (2): 199-207.
31. Brunner H.G., Nelen M., Breakfield X.O. et al. Abnormal behavior associated with the point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science.* 1993; 262: 578-580.
32. Wasserman D., Geijer T., Rozanov V. et al. Suicide attempt and basic mechanisms in neural conduction: Relationships to the SCN8A and VAMP4 genes. *Am J Med Genetics Part B: Neuro-psychiatric Genetics.* 2005; 133B (1): 116-119.
33. Anguelova M., Benkelfat C., Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol. Psychiatry.* 2003; 8: 646–653.
34. Розанов В.А. Стресс-индуцированные эпигенетические феномены – ещё один вероятный биологический фактор суицида. *Суицидология.* 2015; 6 (3): 3-19.
35. El-Sayed A.M., Haloossim M.R., Galea S. et al. Epigenetic modifications associated with suicide and common mood and anxiety disorders: a review of the literature. *Biology of Mood and Anxiety Disorders.* 2012; 2: 10 doi:10.1186/2045-5380-2-10.
36. Haghghi F., Xin Y., Chanrion B. et al. Increased DNA methylation in the suicide brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2014; 16 (3): 430-438.
37. Schneider E., El Hajj N., Müller F. et al. Epigenetic dysregulation in the prefrontal cortex of suicide completers. *Cytogenetic and Genome Research.* 2015; Jul 4. [Epub ahead of print]
38. Lockwood L.E., Su S., Youssef N.A. The role of epigenetics in depression and suicide: A platform for gene-environment interactions. *Psychiatry Res.* 2015; 228 (3): 235-242.
39. Nagy C., Suderman M., Yang J. et al. Astrocytic abnormalities and global DNA methylation patterns in depression and suicide. *Molecular Psychiatry.* 2015; 20 (3): 320-328.
40. Gross J.A., Fiori L.M., Labonté B. et al. Effects of promoter methylation on increased expression of polyamine biosynthetic genes in suicide. *Journal of Psychiatric Research.* 2013; 47 (4): 513-519.
41. Розанов В.А., Мидько А.А. Системный липидный обмен и суицидальное поведение. *Нейронауки.* 2006; 4 (6): 3-13.
42. Haghghi F., Galfalvy H., Chen S. et al. DNA methylation perturbations in genes involved in polyunsaturated Fatty Acid biosynthesis associated with depression and suicide risk. *Frontiers in Neurology.* 2015; 28 (6): 92. - eCollection
43. McGowan, P. O., Sasaki A., Huang T. et al. Promoter-wide hypermethylation of the ribosomal RNA gene promoter in the suicide brain. *PLoS One.* 2008; 3 (5), e2085.
44. McGowan, P. O., Sasaki A., D'Alessio A.C. et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience.* 2009; 12 (3): 342–348.
45. Labonte B., Turecki G. The epigenetics of suicide: explaining the biological effect of early life environmental adversity. *Archives of Suicide Research.* 2011; 14 (4): 291-310.
46. Nagy C., Turecki G. Sensitive periods in epigenetics: bringing us closer to complex behavioral phenotypes. *Epigenomics.* 2012; 4 (4): 445-457.
47. Turecki G. Epigenetics and suicidal behavior research pathways. *American Journal of Preventive Medicine.* 2014; 47 (3 Suppl 2): 144-151.
48. Bani-Fatemi A., Howe A.S., De Luca V. Epigenetic studies of suicidal behavior. *Neurocase.* 2015; 21 (2): 134-143.
49. Mann J.J. The neurobiology of suicide. *Nature Medicine.* 1998; 4: 25-30.
50. Mann J.J. Neurobiology of suicidal behavior. *Nature Reviews Neuroscience.* 2003; 4: 819-828.
51. Wasserman D., Sokolowski M. Stress-vulnerability model of suicidal behaviours. In D. Wasserman (ed). *Suicide. An Unnecessary Death.* 2<sup>nd</sup> Edition, 2016, NY: Oxford University Press. pp. 27-37.
28. Yarlagadda A., Rozanblatt K.P., Clayton A.H. Single nucleotide polymorphisms in the central nervous system: potential biomarkers for identifying suicide risk. *Innov. Clin. Neurosci.* 2017; 14 (5-6): 21-24.
29. Tihodeev O.N. Geneticheskij kontrol' predraspolozhennosti k samoubijstvu [Genetic control of predisposition to suicide]. *Jekologicheskaja genetika.* 2007; 5 (4): 22-43. (In Russ)
30. Wyatt R.J., Potkin S.G., Bridge T.P. et al. Monoamine oxidase in schizophrenia – and overview. *Schizophrenia Bulletin.* 1980; 6 (2): 199-207.
31. Brunner H.G., Nelen M., Breakfield X.O. et al. Abnormal behavior associated with the point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science.* 1993; 262: 578-580.
32. Wasserman D., Geijer T., Rozanov V. et al. Suicide attempt and basic mechanisms in neural conduction: Relationships to the SCN8A and VAMP4 genes. *Am J Med Genetics Part B: Neuro-psychiatric Genetics.* 2005; 133B (1): 116-119.
33. Anguelova M., Benkelfat C., Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol. Psychiatry.* 2003; 8: 646–653.
34. Rozanov V.A. Stress-induced epigenetic phenomena – one more biological mechanism of suicide. *Suicidology.* 2015; 6 (3): 3-19. (In Russ)
35. El-Sayed A.M., Haloossim M.R., Galea S. et al. Epigenetic modifications associated with suicide and common mood and anxiety disorders: a review of the literature. *Biology of Mood and Anxiety Disorders.* 2012; 2: 10 doi:10.1186/2045-5380-2-10.
36. Haghghi F., Xin Y., Chanrion B. et al. Increased DNA methylation in the suicide brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2014; 16 (3): 430-438.
37. Schneider E., El Hajj N., Müller F. et al. Epigenetic dysregulation in the prefrontal cortex of suicide completers. *Cytogenetic and Genome Research.* 2015; Jul 4. [Epub ahead of print]
38. Lockwood L.E., Su S., Youssef N.A. The role of epigenetics in depression and suicide: A platform for gene-environment interactions. *Psychiatry Res.* 2015; 228 (3): 235-242.
39. Nagy C., Suderman M., Yang J. et al. Astrocytic abnormalities and global DNA methylation patterns in depression and suicide. *Molecular Psychiatry.* 2015; 20 (3): 320-328.
40. Gross J.A., Fiori L.M., Labonté B. et al. Effects of promoter methylation on increased expression of polyamine biosynthetic genes in suicide. *Journal of Psychiatric Research.* 2013; 47 (4): 513-519.
41. Rozanov V.A., Mid'ko A.A. Sistemnyj lipidnyj обмен i suicidal'noe povedenie [Systemic lipid metabolism and suicidal behavior]. *Nejronauki.* 2006; 4 (6): 3-13. (In Russ)
42. Haghghi F., Galfalvy H., Chen S. et al. DNA methylation perturbations in genes involved in polyunsaturated Fatty Acid biosynthesis associated with depression and suicide risk. *Frontiers in Neurology.* 2015; 28 (6): 92. - eCollection
43. McGowan, P. O., Sasaki A., Huang T. et al. Promoter-wide hypermethylation of the ribosomal RNA gene promoter in the suicide brain. *PLoS One.* 2008; 3 (5), e2085.
44. McGowan, P. O., Sasaki A., D'Alessio A.C. et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience.* 2009; 12 (3): 342–348.
45. Labonte B., Turecki G. The epigenetics of suicide: explaining the biological effect of early life environmental adversity. *Archives of Suicide Research.* 2011; 14 (4): 291-310.
46. Nagy C., Turecki G. Sensitive periods in epigenetics: bringing us closer to complex behavioral phenotypes. *Epigenomics.* 2012; 4 (4): 445-457.
47. Turecki G. Epigenetics and suicidal behavior research pathways. *American Journal of Preventive Medicine.* 2014; 47 (3 Suppl 2): 144-151.
48. Bani-Fatemi A., Howe A.S., De Luca V. Epigenetic studies of suicidal behavior. *Neurocase.* 2015; 21 (2): 134-143.
49. Mann J.J. The neurobiology of suicide. *Nature Medicine.* 1998; 4: 25-30.
50. Mann J.J. Neurobiology of suicidal behavior. *Nature Reviews Neuroscience.* 2003; 4: 819-828.
51. Wasserman D., Sokolowski M. Stress-vulnerability model of suicidal behaviours. In D. Wasserman (ed). *Suicide. An Unnecessary Death.* 2<sup>nd</sup> Edition, 2016, NY: Oxford University Press. pp. 27-37.

52. Turecki, G., Ernst, C., Jollant, F. et al. The neurobehavioral origins of suicidal behavior. *Trends in Neurosciences*. 2012; 35: 14-23.
53. Pfeffer C. R. Suicidal behavior in children: an emphasis on developmental influences. In: K. Hawton, K. van Heeringen (eds) *The International Handbook on Suicide and Attempted Suicide*, 2000, NY: Wiley, p. 237-248.
54. Chamberlain S. R., Odlaug B. L., Schreiber L. R. et al. Clinical and neurocognitive markers of suicidality in young adults. *Journal of Psychiatric Research*. 2013; 47 (5): 586-591.
55. O'Connor R.C., Nock M.K. The psychology of suicidal behaviour. *Lancet Psychiatry*. 2014; 1 (1): 73-85.
56. Bridge J. A., Goldstein T. R., Brent D. A. Adolescent suicide and suicidal behavior. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2006; 47 (3/4): 372-394.
57. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003; 301: 386-389.
58. Lockwood L.E., Su S., Youssef N.A. The role of epigenetics in depression and suicide: A platform for gene-environment interactions. *Psychiatry Res*. 2015; 228 (3): 235-242.
59. Розанов В.А. О механизмах формирования суицидального поведения и возможностях его предикции на ранних этапах развития. *Укр. мед. журн.* 2010; 1 (75): 92-97.
60. Mandelli L., Serretti A. Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: An update. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37 (10 Pt 1): 2375-2397.
61. Manolio T.A., Guttmacher A.E.. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 166-176.
62. Sokolowski M., Wasserman J., Wasserman D. Genome-wide association studies of suicidal behaviors: a review. *European Neuropsychopharmacology*. 2014; 24 (10): 1567-1577.
63. Mirkovic B., Laurent C., Podlipski M.A. et al. Genetic association studies of suicidal behavior: A review of the past 10 years, progress, limitations, and future directions. *Frontiers in Psychiatry*. 2016; 7: 158.
64. Mullins N., Perroud N., Uher R. et al. Genetic relationships between suicide attempts, suicidal ideation and major psychiatric disorders: a genome-wide association and polygenic scoring study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2014. 165B (5): 428-437.
65. Sokolowski M., Wasserman J., Wasserman D. Polygenic associations of neurodevelopmental genes in suicide attempt. *Molecular Psychiatry*. 2016; 21 (10): 1381-1390.
66. Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L. et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009; 460: 748-752.
67. Erlangsen A., Appadurai V., Wang Y. et al. Genetics of suicide attempts in individuals with and without mental disorders: a population-based genome-wide association study. *Mol Psychiatry*. 2018; Aug 16.
68. Schoenbaum M., Kessler R.C., Gilman S.E. et al. Predictors of Suicide and Accident Death in the Army Study to Assess Risk and Resilience in Service members (Army STARRS). *JAMA Psychiatry*. 2014; 71: 493-503.
69. Stein M.B., Ware E.B., Mitchell C. et al. Genomewide association studies of suicide attempts in US soldiers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017; 174 (8): 786-797.
70. Kimbrel N.A., Garrett M.E., Dennis M.F. et al. A genome-wide association study of suicide attempts and suicidal ideation in U.S. military veterans. *Psychiatry Res*. 2018; 269: 64-69.
71. Le-Niculescu H., Levey D.F., Ayalew M. et al. Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. *Mol Psychiatry*. 2013; 18 (12): 1249-1264.
72. Niculescu A.B., Levey D.F., Phalen P.L. et al. Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Mol Psychiatry*. 2015; 20 (11): 1266-1285.
73. Levey D.F., Niculescu E.M., Le-Niculescu H. Towards understanding and predicting suicidality in women: biomarkers and clinical risk assessment. *Mol Psychiatry*. 2016; 21 (6): 768-785.
74. Niculescu A.B., Le-Niculescu H., Levey D.F. et al. Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Mol Psychiatry*. 2017; 22 (9): 1250-1273.
75. Blasco-Fontecilla, H., Lopez-Castroman, J., Giner, L. et al. Predicting suicidal behavior: are we really that far along? Comment
52. Turecki, G., Ernst, C., Jollant, F. et al. The neurobehavioral origins of suicidal behavior. *Trends in Neurosciences*. 2012; 35: 14-23.
53. Pfeffer C. R. Suicidal behavior in children: an emphasis on developmental influences. In: K. Hawton, K. van Heeringen (eds) *The International Handbook on Suicide and Attempted Suicide*, 2000, NY: Wiley, p. 237-248.
54. Chamberlain S. R., Odlaug B. L., Schreiber L. R. et al. Clinical and neurocognitive markers of suicidality in young adults. *Journal of Psychiatric Research*. 2013; 47 (5): 586-591.
55. O'Connor R.C., Nock M.K. The psychology of suicidal behaviour. *Lancet Psychiatry*. 2014; 1 (1): 73-85.
56. Bridge J. A., Goldstein T. R., Brent D. A. Adolescent suicide and suicidal behavior. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2006; 47 (3/4): 372-394.
57. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003; 301: 386-389.
58. Lockwood L.E., Su S., Youssef N.A. The role of epigenetics in depression and suicide: A platform for gene-environment interactions. *Psychiatry Res*. 2015; 228 (3): 235-242.
59. Розанов В.А. О механизмах формирования суицидального поведения и возможностях его предикции на ранних этапах развития. *Укр. мед. журн.* 2010; 1 (75): 92-97.
60. Mandelli L., Serretti A. Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: An update. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37 (10 Pt 1): 2375-2397.
61. Manolio T.A., Guttmacher A.E.. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 166-176.
62. Sokolowski M., Wasserman J., Wasserman D. Genome-wide association studies of suicidal behaviors: a review. *European Neuropsychopharmacology*. 2014; 24 (10): 1567-1577.
63. Mirkovic B., Laurent C., Podlipski M.A. et al. Genetic association studies of suicidal behavior: A review of the past 10 years, progress, limitations, and future directions. *Frontiers in Psychiatry*. 2016; 7: 158.
64. Mullins N., Perroud N., Uher R. et al. Genetic relationships between suicide attempts, suicidal ideation and major psychiatric disorders: a genome-wide association and polygenic scoring study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2014. 165B (5): 428-437.
65. Sokolowski M., Wasserman J., Wasserman D. Polygenic associations of neurodevelopmental genes in suicide attempt. *Molecular Psychiatry*. 2016; 21 (10): 1381-1390.
66. Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L. et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009; 460: 748-752.
67. Erlangsen A., Appadurai V., Wang Y. et al. Genetics of suicide attempts in individuals with and without mental disorders: a population-based genome-wide association study. *Mol Psychiatry*. 2018; Aug 16.
68. Schoenbaum M., Kessler R.C., Gilman S.E. et al. Predictors of Suicide and Accident Death in the Army Study to Assess Risk and Resilience in Service members (Army STARRS). *JAMA Psychiatry*. 2014; 71: 493-503.
69. Stein M.B., Ware E.B., Mitchell C. et al. Genomewide association studies of suicide attempts in US soldiers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017; 174 (8): 786-797.
70. Kimbrel N.A., Garrett M.E., Dennis M.F. et al. A genome-wide association study of suicide attempts and suicidal ideation in U.S. military veterans. *Psychiatry Res*. 2018; 269: 64-69.
71. Le-Niculescu H., Levey D.F., Ayalew M. et al. Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. *Mol Psychiatry*. 2013; 18 (12): 1249-1264.
72. Niculescu A.B., Levey D.F., Phalen P.L. et al. Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Mol Psychiatry*. 2015; 20 (11): 1266-1285.
73. Levey D.F., Niculescu E.M., Le-Niculescu H. Towards understanding and predicting suicidality in women: biomarkers and clinical risk assessment. *Mol Psychiatry*. 2016; 21 (6): 768-785.
74. Niculescu A.B., Le-Niculescu H., Levey D.F. et al. Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Mol Psychiatry*. 2017; 22 (9): 1250-1273.
75. Blasco-Fontecilla, H., Lopez-Castroman, J., Giner, L. et al. Predicting suicidal behavior: are we really that far along? Comment

- ment on "Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality." *Curr. Psychiatry Rep.* 2013; 15: 424.
76. Mullins N., Hodgson K., Tansey K.E. et al. Investigation of blood mRNA biomarkers for suicidality in an independent sample. *Transl Psychiatry.* 2014; 28 (4): e474.
  77. Niculescu A.B., Levey D., Le-Niculescu H. et al. Psychiatric blood biomarkers: avoiding jumping to premature negative or positive conclusions. *Mol Psychiatry.* 2015; 20 (3): 286-288.
  78. Niculescu A.B., Le-Niculescu H. Convergent Functional Genomics: what we have learned and can learn about genes, pathways, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35 (1): 355-356.
  79. Kaminsky Z., Wilcox H.C., Eaton W.W. et al. Epigenetic and genetic variations at SKA2 predict suicidal behavior and post-traumatic stress disorder. *Translational Psychiatry.* 2015; 5: e 627.
  80. Guintivano J., Brown T., Newcomer A. et al. Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors. *American Journal of Psychiatry.* 2014, 171: 1287-1296.
  81. Розанов В.А. Периферические биологические факторы и биомаркеры суицида. *Суицидология.* 2018; 9 (1): 3-22.
  82. Fedorenko O.Y., Golimbet V.E., Ivanova S.A. et al. Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium. *Mol Psychiatry.* 2019 Jan 21. doi: 10.1038/s41380-019-0354-z. [Epub ahead of print]
  83. Psychiatric Genomics Consortium (<https://www.med.unc.edu/pgc>)
  84. Халилова З.Л., Зайнуллина А.Г., Валиуллина А.Р. и др. Анализ ассоциаций полиморфных локусов гена YWHAЕ с суицидальным поведением. *Генетика.* 2013; 49 (6): 767-772.
  85. Халилова З.Л., Зайнуллина А.Г., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций гена переносчика нордреналина (SLC6A2) с суицидальным поведением. *Вестник БГАУ.* 2014; 2: 52-55.
  86. Морев М.В., Шматова Ю.Е., Любов Е.Б. Динамика суицидальной смертности населения России: региональный аспект. *Суицидология.* 2014; 5 (1): 3-11.
  87. Любов Е.Б., Васькова Л.Б., Тяпкина М.В. Уровни суицидов и потребление антидепрессантов в России и её регионах. *Суицидология.* 2017; 8 (2): 49-54.
  88. Зотов П.Б., Родяшин Е.В., Кудряков А.Ю., Хохлов М.С., Юсупова Е.Ю., Коровин К.В. Система суицидальной превенции в Тюменской области. *Суицидология.* 2018; 9 (1): 72-80.
  89. Любов Е.Б., Палаева Р.И. «Молодые» суициды и интернет: хороший, плохой, злой. *Суицидология.* 2018; 9 (2): 72-81.
  90. Узлов Н.Д., Семенова М.Н. Игра, трансгрессия и сетевой суицид. *Суицидология.* 2017; 8 (3): 40-53.
  91. Разводовский Ю.Е., Кандрычын С.В. Алкоголь как фактор гендерного градиента уровня самоубийств в Беларуси. *Девинтология.* 2018; 2 (2): 25-30.
  92. Меринов А.В. Аутоагрессивные и клинико-психологические характеристики парасуицидальных мужчин с алкогольной зависимостью. *Наркология.* 2011; 10 (116): 72-77.
  93. Choi S.W., Mak T.S.Y., O'Reilly P.F. A guide to performing Polygenic Risk Score analyses. bioRxiv preprint first posted online Sep. 14, 2018; doi: <http://dx.doi.org/10.1101/416545>
  94. Smith D.J., Escott-Price V., Davies G. et al. Genome-wide analysis of over 106 000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci. *Molecular Psychiatry.* 2016; 21: 749-757.
  95. Genetics of Personality Consortium, de Moor M.H., van den Berg S.M. Meta-analysis of Genome-wide Association Studies for Neuroticism, and the Polygenic Association With Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry.* 2015; 72 (7): 642-650.
  96. Bannon J. Heading for \$100: The Declining Costs of Genome Sequencing & The Consequences. [ARK invest] URL: <https://ark-invest.com/research/genomesequencing>
  97. Pulay A.J., Réthelyi J.M. Multimarker analysis suggests the involvement of BDNF signaling and microRNA biosynthesis in suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2016; 171 (6): 763-776.
  98. Bozorgmehr A., Ghadirivasfi M., Tavakoli M. et al. Integrated analysis of the genetic basis of suicidal behavior: what has been on "Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality." *Curr. Psychiatry Rep.* 2013; 15: 424.
  76. Mullins N., Hodgson K., Tansey K.E. et al. Investigation of blood mRNA biomarkers for suicidality in an independent sample. *Transl Psychiatry.* 2014; 28 (4): e474.
  77. Niculescu A.B., Levey D., Le-Niculescu H. et al. Psychiatric blood biomarkers: avoiding jumping to premature negative or positive conclusions. *Mol Psychiatry.* 2015; 20 (3): 286-288.
  78. Niculescu A.B., Le-Niculescu H. Convergent Functional Genomics: what we have learned and can learn about genes, pathways, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35 (1): 355-356.
  79. Kaminsky Z., Wilcox H.C., Eaton W.W. et al. Epigenetic and genetic variations at SKA2 predict suicidal behavior and post-traumatic stress disorder. *Translational Psychiatry.* 2015; 5: e 627.
  80. Guintivano J., Brown T., Newcomer A. et al. Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors. *American Journal of Psychiatry.* 2014, 171: 1287-1296.
  81. Rozanov V.A. Peripheral biological factors and biomarkers of suicide. *Suicidology.* 2018; 9 (1): 3-22. (In Russ)
  82. Fedorenko O.Y., Golimbet V.E., Ivanova S.A. et al. Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium. *Mol Psychiatry.* 2019 Jan 21. doi: 10.1038/s41380-019-0354-z. [Epub ahead of print]
  83. Psychiatric Genomics Consortium (<https://www.med.unc.edu/pgc>)
  84. Halilova Z.L., Zajnullina A.G., Valiullina A.R. i dr. Analiz asociacij polimorfnyh lokusov gena YWHAЕ s suicidal'nym povedeniem [Analysis of associations of polymorphic loci of the YWHAЕ gene with suicidal behavior]. *Genetika.* 2013; 49 (6): 767-772. (In Russ)
  85. Halilova Z.L., Zajnullina A.G., Husnutdinova Je.K. Analiz asociacij gena perenoschika noradrenalina (SLC6A2) s suicidal'nym povedeniem [The Association analysis of the gene norepinephrine Transporter (SLC6A2) with suicidal behavior]. *Vestnik BGAU.* 2014; 2: 52-55. (In Russ)
  86. Morev M.V., Shmatova J.E., Lyubov E.B. Dynamics of suicide mortality in Russia: the Regional level. *Suicidology.* 2014; 5 (1): 3-11. (In Russ)
  87. Lyubov E.B., Vaskova L.B., Tiapkina M.V. Suicide rates and antidepressant utilization in Russia and its regions. *Suicidology.* 2017; 8 (2): 49-54. (In Russ)
  88. Zotov P.B., Rodyashin E.V., Kudryakov A.Yu., Hohlov M.S., Yusupova E.Yu., Korovin K.V. The system of suicide prevention in Tyumen' region (West Siberia). *Suicidology.* 2018; 9 (1): 72-80. (In Russ)
  89. Lyubov E.B., Palayeva R.I. Suicides of youth and internet: the good, the bad and the ugly. *Suicidology.* 2018; 9 (2): 72-81. (In Russ)
  90. Uzlov N.D., Semenova M.N. Game, transgression and network suicide. *Suicidology.* 2017; 8 (3): 40-53. (In Russ)
  91. Razvodovsky Y.E., Kandrychyn S.V. Alcohol as a factor of gender gap in suicide mortality in Belarus. *Deviant Behavior (Russia).* 2018; 2 (2): 25-30. (In Russ)
  92. Merinov A.V. Autoagressivnye i kliniko-psihologicheskie karakteristiki parasuicidal'nyh muzhchin s alkogol'noj zavisimost'ju [Autoaggressive and clinical psychological characteristics of parasuicidal men with alcohol dependence]. *Narkologija.* 2011; 10 (116): 72-77. (In Russ)
  93. Choi S.W., Mak T.S.Y., O'Reilly P.F. A guide to performing Polygenic Risk Score analyses. bioRxiv preprint first posted online Sep. 14, 2018; doi: <http://dx.doi.org/10.1101/416545>
  94. Smith D.J., Escott-Price V., Davies G. et al. Genome-wide analysis of over 106 000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci. *Molecular Psychiatry.* 2016; 21: 749-757.
  95. Genetics of Personality Consortium, de Moor M.H., van den Berg S.M. Meta-analysis of Genome-wide Association Studies for Neuroticism, and the Polygenic Association With Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry.* 2015; 72 (7): 642-650.
  96. Bannon J. Heading for \$100: The Declining Costs of Genome Sequencing & The Consequences. [ARK invest] URL: <https://ark-invest.com/research/genomesequencing>
  97. Pulay A.J., Réthelyi J.M. Multimarker analysis suggests the involvement of BDNF signaling and microRNA biosynthesis in suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2016; 171 (6): 763-776.
  98. Bozorgmehr A., Ghadirivasfi M., Tavakoli M. et al. Integrated analysis of the genetic basis of suicidal behavior: what has been

- shown by structural genetics studies so far. *Psychiatr. Genet.* 2018; 28 (2): 31-37.
99. Sokolowski M., Wasserman J., Wasserman D. Gene-level associations in suicide attempter families show overrepresentation of synaptic genes and genes differentially expressed in brain development. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018; 177 (8): 774-784.
100. Sokolowski M., Wasserman J., Wasserman D. Rare CNVs in suicide attempt include schizophrenia-associated loci and neurodevelopmental genes: a pilot genome-wide and family-based study. *PLoS One.* 2016; 11 (12): e0168531.
101. Gould T.D., Gergiou P., Brenner L.A. et al. Animal models to improve our understanding and treatment of suicidal behavior. *Transl. Psychiatry.* 2017; 7 (4): e1092.
- shown by structural genetics studies so far. *Psychiatr. Genet.* 2018; 28 (2): 31-37.
99. Sokolowski M., Wasserman J., Wasserman D. Gene-level associations in suicide attempter families show overrepresentation of synaptic genes and genes differentially expressed in brain development. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018; 177 (8): 774-784.
100. Sokolowski M., Wasserman J., Wasserman D. Rare CNVs in suicide attempt include schizophrenia-associated loci and neurodevelopmental genes: a pilot genome-wide and family-based study. *PLoS One.* 2016; 11 (12): e0168531.
101. Gould T.D., Gergiou P., Brenner L.A. et al. Animal models to improve our understanding and treatment of suicidal behavior. *Transl. Psychiatry.* 2017; 7 (4): e1092.

## MOLECULAR GENETICS STUDIES IN SUICIDOLGY AND NEW OPPORTUNITIES IN RISK ASSESSMENT

V.A. Rozanov<sup>1</sup>, A.O. Kibitov<sup>2,3</sup>, R.R. Gainetdinov<sup>1</sup>, A.V. Merinov<sup>4</sup>, P.B. Zotov<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia; v.rozanov@spbu.ru

<sup>2</sup>Serbsky National Medical Research Center on Psychiatry and Addictions, Moscow, Russia; druggen@mail.ru

<sup>3</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; merinovalex@gmail.com

<sup>5</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; note72@yandex.ru

### Abstract:

The review is analyzing modern tendencies in the field of genetics of suicidal behavior. The authors discuss key facts and regularities obtained through classical behavioral genetics studies, candidate genes strategies and genome-wide association studies. The latter is gaining wider representation recently and is very promising. Such issues as the search of transcriptional correlates, epigenetic phenomena and proteins levels changes in brain tissue post mortem, as well as blood biomarkers, are discussed. In suicide genetics, the same tendency as in the genetics of mental disorders is revealed – “disappearing of heritability” when classical twin studies are compared with single-nucleotide polymorphisms studies, as well as high level of common genetic associations between psychiatric disorders (especially major depression and bipolar disorder) and suicide. The probability of obtaining markers with certain predictive potential is based on the stress-vulnerability model of suicide that is dominating in modern suicidology and is taking into consideration genes-environment interactions and encounter development of the “incubated trauma” that may be associated with epigenetic processes. It is concluded that priority should be given to complex studies combining modern molecular genetics technologies with psychological, psychosocial (perceived stress), clinical (mental health and psychiatric disorders) and cognitive features of the suicidal personality on the different stages of the suicidal process – from suicidal ideation to suicide attempts and completed suicides. Conducting such a study in Russia according to the strategy proposed in the review will clarify the validity of many already known predictive markers for the local populations and will help to develop an own vision of the opportunities of suicides prediction and prevention, especially in young people. Fairly good perspectives are opening recently due to wider possibilities of comparative analysis based on the activity of the international consortiums of psychiatric genetics and corresponding Russian consortium that should pay more attention to suicidal phenotypes within planned studies. Summing up, growing opportunities of risk assessment, prediction, and prevention of suicides are evident recently.

**Keywords:** suicide, suicidal behavior, genetic factors, behavioral genetics, genes-environment interaction, molecular genetics markers, candidate genes, genome-wide association studies, transcription products, epigenetic phenomena, brain, blood biomarkers

**Финансирование:** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов:** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

**Для цитирования:** Розанов В.А., Кибитов А.О., Гайнетдинов Р.Р., Меринов А.В., Зотов П.Б. Современное состояние молекулярно-генетических исследований в суицидологии и новые возможности оценки риска суицида. *Суицидология.* 2019; 10 (1): 3-20. doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-01(34)-3-20

**For citation:** Rozanov V.A., Kibitov A.O., Gainetdinov R.R., Merinov A.V., Zotov P.B. Molecular genetics studies in suicidology and new opportunities in risk assessment. *Suicidology.* 2019; 10 (1): 3-20. (In Russ) doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-01(34)-3-20